

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# EUROPEAN PATENT OFFICE

26

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2003070881  
PUBLICATION DATE : 11-03-03

APPLICATION DATE : 07-09-01  
APPLICATION NUMBER : 2001271155

APPLICANT : SHIN ETSU CHEM CO LTD;

INVENTOR : HAYAKAWA KAZUHISA;

INT.CL. : A61J 3/07 A61K 9/50 B01J 13/10

TITLE : MICROCAPSULE AND PRODUCTION METHOD THEREOF

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a microcapsule and a production method which enable the production thereof regardless of water or oil solubility of core materials.

SOLUTION: The microcapsule herein provided contains a core material and an enterally soluble anionic cellulose derivative and a cationic polymer crosslinking agent. The production method is for the microcapsule containing the core material and the enterally soluble anionic cellulose derivative and the cationic polymer cross linking agent. The mural material is formed by mixing an alkaline aqueous solution of the enterally soluble anionic cellulose derivative indicating the pH near the dissociation point of the enterally soluble cellulose derivative with an acid aqueous solution of the cationic polymer crosslinking agent and a coacervation is performed.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-70881

(P2003-70881A)

(43)公開日 平成15年3月11日 (2003.3.11)

(51)Int.Cl' A 61 J 3/07

識別記号

F I  
A 61 J 3/07マーク(参考)  
D 4C076  
M 4G005A 61 K 9/50  
B 01 J 13/10A 61 K 9/50  
B 01 J 13/02

C

審査請求 未請求 請求項の数 5 OL (全 5 頁)

(21)出願番号 特開2001-271155(P2001-271155)

(71)出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(22)出願日 平成13年9月7日 (2001.9.7)

(72)発明者 丹野 史枝

新潟県中越城都頸城村大字西福島28番地の  
1 信越化学工業株式会社合成技術研究所  
内

(74)代理人 100099823

弁理士 奥山 尚一 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロカプセル及びその製造方法

## (57)【要約】

【課題】芯物質の水溶性・油溶性を問わず製造できるマイクロカプセル及びその製造方法を提供する。

【解決手段】芯物質と腸溶性のアニオン性セルロース誘導体とカチオン性高分子架橋剤を含んでなるマイクロカプセルを提供する。また、芯物質と腸溶性のアニオン性セルロース誘導体とカチオン性高分子架橋剤を含んでなるマイクロカプセルの製造方法であって、芯物質が、脂溶性のアニオン性セルロース誘導体の解離点付近のpHを示すアニオン性セルロース誘導体のアルカリ水溶液

(2)

特開2003-70881

2

【0004】これまで、アニオン性の高分子を壁物質に用いる場合は、酸・塩基や塩などの分離剤を添加してコアセルベート（相分離）により、マイクロカプセルを製造する方法等が開示されてきた。例えば、特開昭63-287543号公報には、ポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレートなどの1種以上を壁物質として使用し、これらをエタノールなどの有機溶剤に溶かした液に水性液を添加して、あるいは酸・塩基を添加してコアセルベート（相分離）させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法が提案されている。また、特開2000-33259号公報には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネットの水溶液をアルカリpH下で同一荷電状態のメタクリル酸コポリマーの水溶液と混合させ、塩化ナトリウムなどの分離剤を加えコアセルベートさせることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法が知られている。

10

【0005】しかしながら、前述の方法では工程中で有機溶媒を用いる場合もあり、カプセル回収時の有機溶剤の残留性や、作業上の安全性の問題等困難が生じる。また、この方法により得られたカプセルの壁膜は、アニオン性高分子の単相（シンプル）コアセルベートによって得られるものである。一方、後述の方法は同一の荷電状態にある2種以上の高分子溶液を混合後、塩化ナトリウムなどの塩の分離剤を添加してコアセルベートさせマイクロカプセルを製造する方法である。これらのコアセルベーションでは、アニオン側は高分子で、カチオン側は酸等の単体であるために、カプセル生成時に酸が芯部に完全に浸透して全体に硬化したり、膜厚を薄くするとポリマー濃度が低下したり、カプセル生成後の収率が大きく安定性に欠ける等コントロール不足となる。

20

【0006】  
【発明の属する技術分野】本発明は、陽イオン性のアニオン性セルロース試導体とカチオン性高分子架橋剤を含んでなるマイクロカプセル及びその製造方法に関する。

30

【0002】

【従来の技術】従来、マイクロカプセル化の技術は、カプセルに内包する芯物質を①外部環境から保護したり、②放出を制御したり、③液体を見かけ上固体化するなどの目的で用いられてきており、感熱紙、医薬品や食品、香料品を始め様々な分野で応用され、マイクロカプセル壁物質の組成やその製造方法については各種改善や提案がなされている。

【0003】マイクロカプセルの壁物質としては、ゼラチン、セルロース試導体などの天然高分子やポリアミドなどの合成高分子が用いられる。現在実用されている基

40 【0007】

(3)

特開2003-70881

3

製することができる。なお、コンプレックスコアセルベーショーン法は、通常の2種以上の相互に反対に荷電した高分子化合物水溶液を反応させて壁物質を生成するものであり、特開2000-33259号公報に記載された。同一の荷電状態にある2種以上の高分子溶液を用いるコアセルベート法とは異なる。

【0008】本発明は、芯物質と脂溶性のアニオン性セルロース誘導体とカチオン性高分子架橋剤を含んでなるマイクロカプセルを提供する。また、本発明は、芯物質と脂溶性のアニオン性セルロース誘導体とカチオン性高分子架橋剤を含んでなるマイクロカプセルの製造方法であって、壁物質が、アニオン性セルロース誘導体の解離点付近のpHを示すアニオン性セルロース誘導体のアルカリ水溶液とカチオン性高分子架橋剤の酸水溶液とを混合し、コアセルベート（相分離）により形成されるマイクロカプセルの製造方法を提供する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の脂溶性のアニオン性セルロース誘導体は、日本薬局方に示される3つの溶出試験試験液のうち、人工脂液に当たる日本薬局方第2液（pH約6.8）において溶解するものをいい、且つその他の試験液である水や人工胃液に当たる日本薬局方第1液（pH約1.2）中では溶解しないアニオン性セルロース誘導体をいう。具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート等から選ばれる一種以上、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び／又はヒドロキシプロピルメチルアセテートサクシネートをアルカリ水溶液に溶かしてアニオン性セルロース誘導体のアルカリ水溶液を調製する。脂溶性のアニオン性セルロース誘導体の分子量は、特に限定しないが、ヒドロキシプロピルメチル基の置換量は、好ましくは4.0～23.0重量%である。

【0010】使用するアルカリ水溶液は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、炭酸アンモニウム、メグルミン等から選ばれる塩基の水溶液を用いることができる。アルカリ水溶液の濃度は、例えば、セルロース誘導体（HPMCP HPMCAS）を溶解する場

10

4

分子を優先的に消費してしまい、マイクロカプセル壁膜を生成しない場合がある。なお、脂溶性のアニオン性セルロース誘導体の解離点は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの場合、中和滴定においてカルボキシベンゾイル基のカルボキシル基が電離してヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが溶解し、溶液が中和されたpHである。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの場合、中和滴定において、サクシノイル基とアセチル基のカルボキシル基が電離して、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートが溶解し、溶液が中和されたpHをいう。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートやヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネートの解離点付近のpHとは、pH5～7である。

20

【0011】カチオン性高分子架橋剤としては、キトサン、及びカルボキシル化、スルホン化、四級アンモニウム化キトサン等のキトサン誘導体等から選ばれる一以上、好ましくはキトサンが挙げられ、これを酸水溶液に溶かして架橋剤溶液として用いる。

30

【0012】使用する酸水溶液は、塩酸、硝酸等の無機酸、酢酸、クエン酸、グルタミン酸、キ酸、プロピオノ酸等の有機酸等から選ばれる酸、好ましくは塩酸又は酢酸を用いて水溶液としたものである。使用される酸水溶液の濃度は、例えば酢酸溶液で0.1～5重量%、塩酸溶液で0.01～1規定が好ましい。濃度がこれより低いと、カチオン性高分子架橋剤を溶解させる能力が無く、高い場合は溶液中の酸濃度が過剰になりセルロース誘導体とのコンプレックスを生成しない場合がある。カチオン性高分子架橋剤の濃度は、調製された溶液全体の0.1～20重量%が好ましく、これより低いと充分なカプセル壁膜が得られず、高いとコアセルベーションし難くなる場合がある。また、得られたカチオン性高分子架橋剤溶液のpHは3～5であることが望ましい。これより低いと、過剰な酸によりアニオン性高分子のみが優先的にシングルコアセルベーションしてしまい、目的のマイクロカプセルが得られない場合があり、高いとカチオン性高分子が溶解しない場合がある。

40

【0013】脂溶性のアニオン性セルロース誘導体のアルカリ水溶液とカチオン性高分子架橋剤の酸水溶液は、

(4)

5

法が簡便で好ましい。

【0014】本発明のマイクロカプセルに内包する芯物質としては、医薬品、食品、飼料及び農薬等、特に限定されず、具体例としては、ビタミンA、D、E、K等の脂溶性ビタミン類や水溶性ビタミン類の他、ニフェシピン等の水難溶性薬物のPEG分散体、皺膜、アミノ酸、ヒドロキシズス菌、フェロモン等が挙げられる。特に壁物質としてヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネート及びキトサンを用いる場合、これらが医薬品及び食品としての使用に際し毒性がないため、医薬品や食品の用途に有用であると言える。また、得られたヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートとキトサン及びヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネートとキトサンからなるマイクロカプセルは、検討の結果、日本薬局方第1液には殆ど変化ないが、日本薬局方第2液中では速やかに崩壊するpH依存放出性が示され、コントロールリリース基剤として有用である。用いられる芯物質の形状は、固体状、半固体状、液体状あるいは気体の何れであっても良い。

【0015】芯物質をカプセルに含有させるためには、芯物質をあらかじめセルロース誘導体のアルカリ水溶液に溶解して用いる方法、芯物質をあらかじめセルロース誘導体のアルカリ水溶液（カチオン性高分子架橋材の酸水溶液との混合前）に分散させて用いる方法及び通常マイクロカプセルの製造に用いられる2流体ノズルなどの多重ノズル構造のオリフィスを用いることにより、セルロース誘導体のアルカリ水溶液の内側に芯物質の液をそのままもしくは油相の分散・懸濁液として多層カプセルにして内包させる方法が挙げられるが、固体状、半固体状、液体状及び気体の芯物質が各自安定な状態を保つことが出来れば、何れの方法も用いることができる。芯部質を水溶液、油相に分散させる方法としては、通常行われている方法であれば特に限定されず、例えば攪拌機、乳化機等を用いることができる。

【0016】また、本発明のマイクロカプセル製造のために使用する装置としては、通常コンプレックスコアセルベーションに用いられているものであれば特に限定されない。

【0017】本発明のマイクロカプセルの形態は、好ま

特開2003-70881

6

性高分子架橋剤の溶液に分散剤として、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウムなどの塩類を添加してカプセルの生成効率を良くすることもできる。更に場合によっては、芯物質と脂溶性のアニオン性セルロース誘導体の高分子溶液との懸濁安定性等を得る目的で多価アルコール、界面活性剤等の物質を配合することもできる。また、得られたマイクロカプセルの壁膜を更に強化するために、塩酸、酢酸、リン酸等の酸により処理しても良く、ヒドロキシプロビルメチルセルロース等のセルロース誘導体やゼラチン等の高分子でカプセルの表面を被覆することも可能である。

【0019】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート（HP-55S：信越化学工業社製）40gを0.5規定水酸化ナトリウム水溶液180gに混合・溶解させたのち、

この溶液60gを脱イオン水40gと混合してアニオン性高分子溶液（pH5.3）とした。次に、キトサン（キトサン100：和光純薬社製）0.5gを1重量%酢酸水溶液に溶解させて全量を100gとし、カチオン性高分子架橋剤溶液（pH3.7）とした。このアニオン性高分子溶液にリボフラビン酸ナトリウム（和光純薬社製）0.2mgを溶かし全量を20gにして芯液とし、これをマグネチックスターラーで攪拌（300rpm）中のカチオン性高分子溶液中に徐々に滴下した。しばらく攪拌した後、ろ過し乾燥させてマイクロカプセルを得た。

【0020】実施例2

ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート（HP-55S：信越化学工業社製）40gを0.5規定水酸化ナトリウム水溶液180gに混合・溶解させたのち、

この溶液80gと脱イオン水20gを混合してアニオン性高分子溶液（pH5.3）とした。次に、キトサン（キトサン100：和光純薬社製）0.2gと塩化ナトリウム1.0gを1重量%酢酸水溶液に溶解させて全量100gとし、カチオン性高分子架橋剤溶液（pH4.0）とした。二重オリフィスの内筒に芯液となる